

(Aus dem mikrobiologischen Institute des staatlichen medizinischen Instituts zu Odessa [Ukraine].)

Über pathologisch-anatomische und -histologische Veränderungen in den inneren Organen, hervorgerufen durch parenterale Einverleibung von autogenem Eiweiß.

Von

Prof. Dr. W. Jelin (Odessa).

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Oktober 1929.)

In meiner dem Studium der im Organismus des Meerschweinchens durch parenterale Eiweißeinverleibung hervorgerufenen pathologisch-anatomischen und -histologischen Veränderungen gewidmeten Arbeit habe ich gezeigt, daß in Lunge, Leber, Milz, Niere eine Reihe mehrere Wochen lang dauernder pathologisch-histologischer Vorgänge sich abspielt, die in allgemeiner Gefäß- und Capillarenerweiterung bei sämtlichen inneren Organen, in unspezifischen Granulationsbildungen in den Lungen, Glykogen in der Leber, in glomerulo-nephritischen Erscheinungen, in Milzinfiltrationen mit Vermehrung ihrer Zellen zum Ausdruck kommen.

In vorliegender Arbeit machte ich mir zur Aufgabe meine Beobachtungen fortzusetzen in der Richtung, ob auch durch Einspritzungen von körpereigenem Serum krankhafte Veränderungen bei Meerschweinchen hervorgerufen werden könnten. Zu diesem Zwecke wurde folgender Versuch angestellt.

Bei 20 Meerschweinchen wurden dem Herzen zu 2—2½ ccm Blut entnommen, woraus ungefähr je 1 ccm Serum gewonnen wurde. Jedes der 20 Meerschweinchen erhielt sein eigenes Serum in die Bauchhöhle gespritzt.

Meerschweinchen 1—2 wurden 24 Stunden nach der Serumeinspritzung getötet.

„	3—4	„	72	„	„	„	„	„
„	5—6	„	am 6. Tag	nach der	Serumeinspritzung	getötet.		
„	7—8	„	am 12.	„	„	„	„	„
„	9—10	„	am 18.	„	„	„	„	„
„	11—12	„	am 30.	„	„	„	„	„
„	13—14	„	am 45.	„	„	„	„	„
„	15—16	„	am 60.	„	„	„	„	„
„	17—18	„	am 90.	„	„	„	„	„
„	19—20	„	am 105.	„	„	„	„	„

Die Untersuchung der inneren Organe ergab bei allen Versuchstieren genau dieselben Erscheinungen, wie bei Einspritzung von artfremdem und artgleichem Eiweiß:

Lungen. Bei sämtlichen Meerschweinchen hyperämisch mit makroskopisch nachweisbaren flachen durchsichtig grauen, verschieden großen Knötchen, gewöhnlich in unbedeutender Anzahl.

Mikroskopisches Bild (Färbung mit Eosin-Hämatoxylin und nach *van Gieson*). Erweiterte Gefäße und Capillaren mit gequollenem Endothel, hie und da, besonders bei den ersten der getöteten Meerschweinchen kleine Blutergüsse. Um die Blutgefäße herum, Mäntel aus vielen Reihen von Zellen, vorwiegend aus Lymphocyten

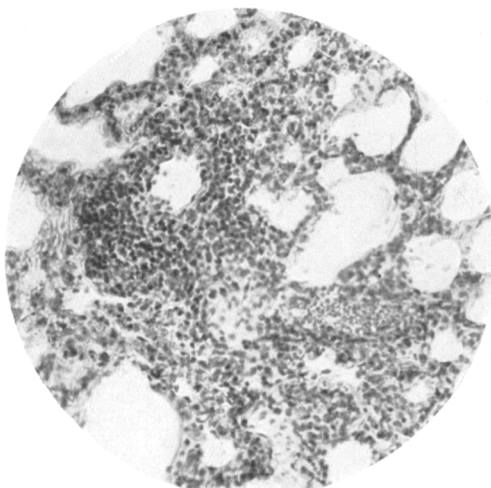


Abb. 1. Lungen des Meerschweinchens Nr. 10.

vergesellschaftet mit Polyblasten bestehend; mitunter die Menge der Zellen so groß, daß das durch sie zusammengepreßte Gefäßlumen unsichtbar wird und man den Eindruck gewinnt, es liege eine umschriebene Anhäufung von Lymphzellen vor, die sich vom übrigen Gewebe durch ihre dunkle Farbe unterscheiden. Später bildet sich um die Gefäße herum Bindegewebe. Das Gewebe der Lunge ist infiltriert, wobei der Zellbestand des Infiltrats sich vorwiegend aus Polyblasten zusammensetzt, zu denen sich mehr oder weniger polymorphkernige Leukocyten, Makrophagen, mitunter Epitheloidzellen gesellen und nachher Zellen mit langgestreckten Kernen — Übergangsformen

zu Fibroblasten. Die Septa interalveolaria sind dort, wo keine ununterbrochene Infiltration vorliegt, erweitert und mit denselben Zellen durchsetzt. Stellenweise sind die Septa interalveolaria zerrissen, so daß kleine Hohlräume entstehen. An einigen Präparaten lassen sich Anhäufungen von Hämosiderin (braune Klümpchen) wahrnehmen.

Leber (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin). Die ersten Tage nach der Einspritzung von körpereigenem Eiweiß werden in der Leber Gefäßerweiterung und unbedeutende Mäntel aus Lymphzellen und Polyblasten um die Gefäße herum beobachtet, sowie geringe umschriebene aus denselben Zellen bestehende Infiltrate. Vom 10.—12. Tage an nach der Serumeinspritzung treten ausgedehnte Partien von Leberzellen auf, deren Protoplasma glasig, durchsichtig aussieht, wobei der Kern nicht verrückt ist. Auffällig erweiterte Gefäße und Capillaren, ja sogar intralobuläre Capillaren, wobei in diesen Erythrocyten wahrnehmbar sind, reichliche Mengen von Glykogen in den Leberzellen (Bestfärbung).

Nieren (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin). Starke Erweiterung der zwischen den gewundenen Kanälchen liegenden Capillaren, hie und da Blutergüsse. Erweiterung der Glomerulusdecklingen. Glomerulusdeckzellen vermehrt, Epithel der gewundenen Kanälchen meist in trüber Schwellung; später um die *Malpighischen*

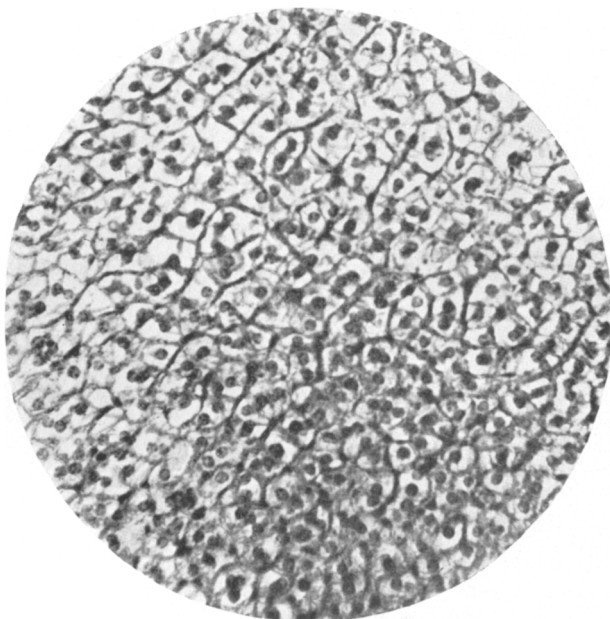


Abb. 2. Leber des Meerschweinchens Nr. 12.

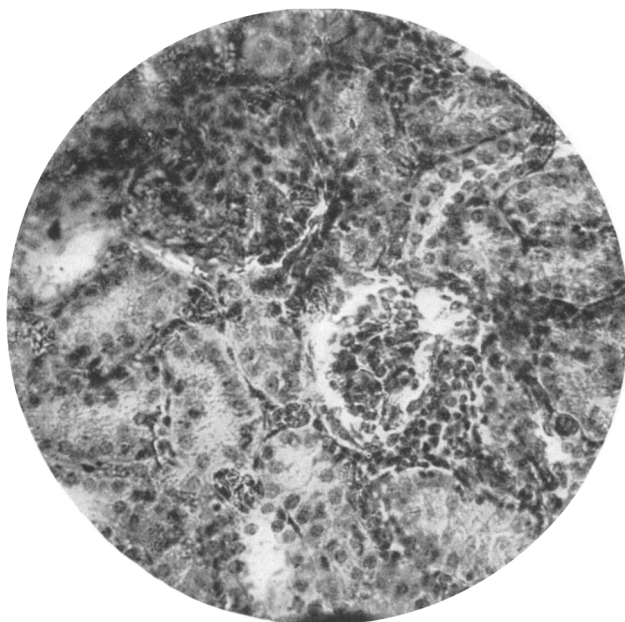


Abb. 3. Nieren des Meerschweinchens Nr. 10.

Körperchen und um die Kanälchen stellenweise Infiltration aus Polyblasten, die sich später in Zellen mit langgestreckten Kernen verwandeln.

Milz (gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin). Unspezifische Entzündung: Vergrößerung der Milzknötchen, Vermehrung der Zellen in der Pulpa, Erweiterung der Milzvenen und -capillaren, Verdickung der Kapsel und der Balken.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Ergebnis, daß zwischen den nach Einverleibung von artfremdem und artgleichem Eiweiß beobachteten Veränderungen und denen nach der Einverleibung von körpereigenem Eiweiß auftretenden, durchaus kein Unterschied besteht. Wir beschloßen außerdem die Veränderungen anderer Organe, wie Lymphknoten, Pankreas, Nebennieren, zu verfolgen, sowie den Zuckergehalt im Blute der Versuchstiere zu untersuchen, da Glykogenstapelungen in der Leber die Möglichkeit von Hyperglykämie und Glykosurie annehmen lassen.

Sektionsbefund. Lymphknoten. Bei sämtlichen Meerschweinchen — Vergrößerung der Lymphknoten des Gekröses, Bauchfells und der Leistenregion; je später die Tiere getötet wurden, desto ausgesprochener war die Vergrößerung; oft wurden ganze Lymphknotenpakete gefunden. Histologisch: (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin) in der Regel einfache Lymphadenitis: Vergrößerte Follikel und vermehrte Zellenzahl in ihnen; bedeutende Zellenmenge in den Lymphbahnen und -sinus; gequollene und vermehrte retikulo-endotheliale Zellen. Verdickte Kapsel.

Pankreas — grob-anatomisch ohne Veränderungen. Histologischer Befund (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin). Erweiterung der Capillaren in den Langerhans Inseln und Drüsenparenchym.

Nebenniere. Je später das Tier getötet wurde, desto ausgesprochener Vergrößerung. Histologisch (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin): Bei allen Meerschweinchen Gefäß- und Capillarenerweiterung und starke Füllung mit roter Blutzellen; bei den Meerschweinchen 3—20 viel braune amorphe Klümpchen, im Zelleib der Zona fasciculata und Zona reticularis; in geringer Anzahl auch in den Zellen der Marksubstanz.

Im Blut wurde beträchtliche Hyperglykämie festgestellt, was aus Kurve 1 zu ersehen ist, wo beispielsweise das Ergebnis der Blutanalyse bei Meerschweinchen 17 wiedergegeben wird:

Aus neueren Untersuchungen geht also hervor, daß es kein einziges Organ gibt, das nicht auf diese oder jene Weise verändert ist: 1. Beobachtet eine Reaktionsreizung des reticulo-endothelialen Systems — der Milz, der Lymphknoten, der Lunge. 2. Gefäß- und Capillarenerweiterung in sämtlichen Organen, begleitet von Entzündungserscheinungen in den Gefäßwandungen. 3. Funktionsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber, die in der Speicherung bedeutendere Glykogenmengen in den Leberzellen und in Hyperglykämie zum Ausdruck kommt. 4. Erscheinungen von sich langsam in den Nieren entwickelnder Glomerulonephritis. 5. Veränderungen der Nebennieren. All diese Erscheinungen dauern viele Monate hindurch nach erfolgter Eiweißeinverleibung.

Wodurch wird die von uns nach Einverleibung geringer Eiweißmengen beobachtete Hyperglykämie verursacht?

Die Glykogeninfiltration der Leberzellen führt auf den Gedanken, daß die von uns festgestellte Hyperglykämie am wahrscheinlichsten

von der Leber herrührt. Schon *Cl. Bernard* hat gezeigt, daß Hyperglykämie mit Leberhyperämie verbunden sein kann, und wir konnten ja gerade andauernde Leberhyperämie nach parenteraler Eiweißeinverleibung beobachten.

Wenden wir uns nun zum Schrifttum über die von uns beobachteten Erscheinungen, so müssen wir ein nahezu vollständiges Fehlen diesbezüglicher literarischer Angaben feststellen. Es liegen höchstens indirekte Beobachtungen vor im Zusammenhang mit der Frage der Organveränderungen

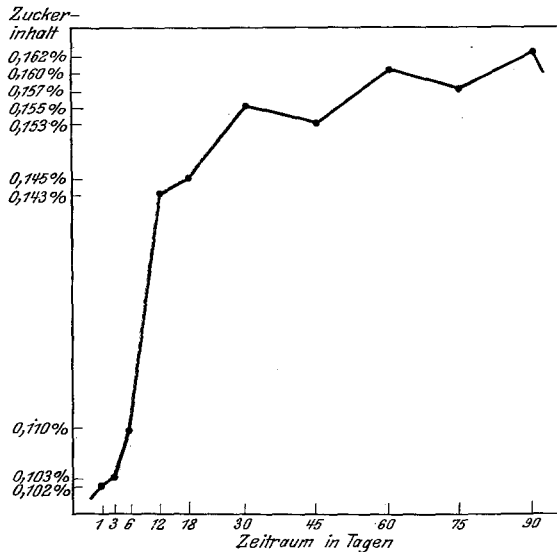


Abb. 4.

bei Bluttransfusionen. Dahin gehören die Beobachtungen von *Uhlenhuth*, *Uhlenhuth* und *Brieger*, *Uhlenhuth* und *Moxtes*. *Uhlenhuth* stellte als erster fest, daß Einspritzung großer Mengen normalen Serums von Mensch, Kamel, Meerschweinchen, Kaninchen und Ochs auf Kaninchen tödlich wirkt. Dasselbe findet nach *Uhlenhuth* und *Brieger* bei Meerschweinchen nach parenteraler Einführung von zerriebenen Meerschweinchenorganen statt, wobei eine auffällige Blutüberfüllung der Nebennieren beobachtet wird. *Uhlenhuth* und *Moxter* fanden eigenartige Veränderungen in den Ganglienzellen des Rückenmarks bei den nach Einverleibungen von Menschen- und Ochsen Serum zugrunde gegangenen Meerschweinchen. All diese Erscheinungen wurden von den erwähnten Forschern durch das Vorhandensein eines besonderen Toxins (Organotoxin) im Serum und in den Organen der Tiere erklärt. Die giftigen Eigenschaften des Serums verschiedener Tiere wurden von *Doerr* und *Raubitschek*, sowie von *Thomsen* nachgewiesen.

Jedoch haben die erwähnten Forscher die pathologisch-histologischen Veränderungen der inneren Organe, wie Lungen, Leber, Nieren, Milz usw. nicht untersucht und nur in der allerneuesten Zeit veranlaßte die Frage nach den Gefahren bei Bluttransfusionen die Untersucher ihr Augenmerk auf diese Veränderungen zu richten. Von *Lemke* wurden charakteristische umschriebene Nekrosen in der Leber nach Bluttransfusion gestorbener Menschen beschrieben, *Lubarsch* sah in einem Fall großartige Nekrosen in der Milz. *Hjärre* und *Fischler* erzeugten bei Kaninchen durch Eiweißinspritzungen unter wechselnden Versuchsbedingungen umschriebene Läppchennekrose, die mit den von *Lemke* bei Bluttransfusionen beobachteten Nekrosen übereinstimmen. Nekrosen von derselben Art wurden in der Leber auch von *Karsner* beobachtet, der hämolytisches Serum Katzen einspritzt, sowie von *Lindau* bei nach Bluttransfusion gestorbenen Menschen. Während aber *Lemke* diese Nekrose durch den toxischen Einfluß der Produkte des Eiweißzerfalls auf die Leberzellen erklärt, meint *Lindau*, daß diese Läppchennekrose, sowie die Veränderungen in den Nieren „als eine direkte Folge der Hämolyse in der Blutbahn betrachtet werden können“.

Bei Bluttransfusionen beobachteten *Lemke*, *Baker* und *Dodds* u. a. ebenfalls Veränderungen in den Nieren (Degeneration des Nierenepithels der gewundenen Kanälchen), wobei sie diese Veränderungen dem schädlichen Einfluß des Hämoglobins auf die Nieren zuschreiben.

Wir möchten hier noch der Beobachtungen von *Oeller* erwähnen, der sich das Studium der Reaktion des Mesenchyms auf einen dem Organismus einverleibten Infektionskeim zur Aufgabe machte. Zu Vergleichszwecken nahm er aber ein „ungiftiges“, nicht vermehrungsfähiges Material, das sich leicht im Organismus erkennen läßt. — Hühnererythrocyten mit Kern und studierte die Beziehungen des Fremdstoffs zu den Körperzellen. Man braucht nur die von *Oeller* angeführten Abbildungen mit unserem Mikrophotogramm zu vergleichen, um einzusehen, daß er in den Lungen dieselben Veränderungen beobachtete, die auch wir bei Eiweißeinverleibung feststellten. Ferner wurden von *Oeller* Entzündungsreaktionen noch in Milz, Lymphknoten, Knochenmark, mit anderen Worten im gesamten retikuloendothelialen Apparat nachgewiesen.

Somit stellen all die Veränderungen in Lunge, Leber, Niere, die von verschiedenen Forschern als Folge der Wirkung auf den Organismus von Hämoglobin, Hämolyse, von Hühnerblutkörperchen beschrieben wurden, in Wirklichkeit die Reaktion des Organismus auf parenterale Einverleibung von Eiweiß dar. Unsere Untersuchungen bewiesen das zur Evidenz. Welches ist nun der Wirkungsmechanismus des parenteral einverleibten Eiweißes? *Oeller* sagt, daß die Zellreaktionen verschiedener Art die Antwort des Organismus auf die Überschwemmung mit gelösten Stoffen darstellen, deren Ergebnis es ist, die in den Blutbahnen kreisenden gelösten Fremdstoffe durch Speicherung in Zellen zu lokalisieren und

zu verdauen, um so den allgemeinen Kreislauf von fremden Reizen zu befreien und lebenswichtige Parenchyme von Giftschäden zu bewahren. Dem ist durchaus beizupflichten. Unsere Beobachtungen haben zugleich gezeigt, daß das eigene Serum eines Tieres, aus den Gefäßen herausgetreten, schon einen Fremdstoff darstellt. Wir weisen andererseits nach, daß der Abbauprozess des parenteral einverleibten Eiweißstoffes viele Monate hindurch dauert. Wir sehen, daß der Einfluß des parenteral einverleibten Eiweißes viel tiefer ist und sich auf sämtliche Organe erstreckt, in ihnen eigenartige Veränderungen hervorbringt, wobei der gesamte Prozess auch durch geringfügigste Eiweißmengen hervorgerufen werden kann.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Jelin, W.: Z. Immun.forschg **62**, 190. — ² Uhlenhuth: Z. Hyg. **26**, 384 (1897).
³ Brieger und Uhlenhuth: Dtsch. med. Wschr. **1898**, Nr 10, 163. — ⁴ Uhlenhuth und Moxter: Fortschr. Med. **1898**, Nr 10. — ⁵ Doerr und Raubitschek: Berl. klin. Wschr. **1908**, Nr 33. — ⁶ Thomsen: Z. Immun.forschg **1**, 741 (1909). — ⁷ Lemke: Virchows Arch. **257** (1925). — ⁸ Lubarsch: Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie Bd. I, 2, S. 439—440. — ⁹ Fischler und Hjärre: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40** (1928). — ¹⁰ Korsner: J. amer. med. Assoc. **71** (1921). — ¹¹ Baker and Dodds: Brit. J. exper. Path. **6** (1925). — ¹² Oeller: Krkh.forschg **1**, 28 (1925). — ¹³ Lindau: Acta path. scand (Københ.) **5**, 382.